

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/089808 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/53,
A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05002

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Mai 2002 (07.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 22 576.8 9. Mai 2001 (09.05.2001) DE
101 26 198.5 30. Mai 2001 (30.05.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIEWÖHNER, Ul-
rich [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE).
BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wup-
pertal (DE). HANING, Helmut [DE/DE]; Claudiusweg 3,
42115 Wuppertal (DE). RAHBAR, Afssaneh [DE/DE];
Zeppelinstr. 2a, 42781 Haan (DE). BANDEL, Tiemo,
Joerg [DE/DE]; Ebersbachstr. 70a, 46145 Oberhausen
(DE). BARTH, Wolfgang [DE/US]; 400 Morgan Lane,
West Haven, CT 06516-4175 (US). VAN DER STAAY,
Franz, Josef [DE/DE]; Matthias-Claudius-Weg 15a,
53797 Lohmar (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL USE OF 2-PHENYL-SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINONES

(54) Bezeichnung: NEUE VERWENDUNG VON 2-PHENYL-SUBSTITUIERTEN IMIDAZOTRIAZINONEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of PDE 5 inhibitors in general and in particular 2-phenyl-substituted imidazotriazi-
nones for producing a medicament for improving cognition, concentration capacity, learning capacity and/or memory retentiveness,
in particular for the treatment and/or prophylaxis of cognition, concentration capacity, learning capacity and/or memory retentiveness
disorders.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von PDE 5-Inhibitoren allgemein und insbesondere
von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzen-
trationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der
Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

WO 02/089808 A1

BEST AVAILABLE COPY

39

Neue Verwendung von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von PDE 5-Inhibitoren allgemein und insbesondere von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen zur Herstellung
5 eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

10 Das cyclische Nucleotid cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) gehört zu den wichtigsten intrazellulären Botenstoffen und wird von bestimmten Phosphodiesterasen (PDEs), insbesondere dem Isoenzym PDE 5, metabolisiert (*Drugs Fut.* 2001, 26, 153-162). Die PDE 5 kommt vor allem in vaskulärem Glattmuskelzellgewebe, weniger in der Niere, Lunge und den Blutplättchen vor. Auf Grund ihrer vasorelaxierenden
15 Wirkung wurden PDE 5-Inhibitoren zur Behandlung von Angina und Bluthochdruck, hauptsächlich aber zur Behandlung der erektilen Dysfunktion vorgeschlagen.

In der WO 99/24433 werden 2-Phenyl-substituierte Imidazotriazinone, ihre cGMP PDE-hemmende Wirkung sowie ihre Verwendung zur Behandlung von vaskulären
20 Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, beschrieben.

In *Behav. Pharmacol.* 1999, 10, 731-737 wird die verbessernde Wirkung von Sildenafil auf die Erinnerungsfähigkeit von Mäusen in einem Vermeidungstest
beschrieben.

25 Überraschenderweise wurde gefunden, dass sich PDE 5-Inhibitoren allgemein und insbesondere die in der WO 99/24433 beschriebenen, 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinone besonders gut zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung eignen.

Dabei werden solche PDE 5-Inhibitoren bevorzugt, welche im unten angegebenen Test PDE 5 mit einem IC_{50} von weniger als 1 μM , bevorzugt weniger als 0,1 μM inhibieren.

5 Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen PDE 5-Inhibitoren auch selektiv gegenüber cAMP PDEs, insbesondere PDE 4. Besonders bevorzugt wird eine 10-fach stärkere Hemmung der PDE 5.

10 Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf cGMP PDEs werden beispielsweise in folgenden Schriften beschrieben: EP-A-0 201 188, EP-A-0 214 708, EP-A-0 293 063, EP-A-0 319 050, EP-A-0 347 027, EP-A-0 347 146, EP-A-0 349 239, EP-A-0 351 058, EP-A-0 352 960, EP-A-0 371 731, EP-A-0 395 328, EP-A-0 400 799, EP-A-0 428 268, EP-A-0 442 204, EP-A-0 463 756, EP-A-0 526 004, EP-A-0 579 496, EP-A-0 607 439, EP-A-0 640 599, EP-A-0 669 324, EP-A-0 686 625, EP-A-0 722 936, US-A-4,060,615, US-A-5,294,612, WO 91/19717, WO 94/19351, WO 94/22855, WO 96/32379, WO 97/03070, *CAPLUS* 1994, 191719 (JP-A-05222000).

15 Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf die cGMP-spezifische PDE (entspricht PDE 5) werden beispielsweise in folgenden Schriften beschrieben: EP-A-0 636 626, EP-A-0 668 280, EP-A-0 722 937, EP-A-0 722 943, EP-A-0 722 944, EP-A-0 758 653, EP-A-0 995 750, EP-A-0 995 751, EP-A-1 092 719, WO 94/28902, WO 95/19978, WO 96/16657, WO 96/28159, WO 96/28429, WO 98/49166, WO 99/24433, WO 20 99/67244, WO 00/78767, WO 01/12608, WO 01/18004, WO 01/19369, WO 01/19802, WO 01/21620, WO 01/27105, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 1635-1644, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 1257-1263; *Drugs Fut.* 2001, 26, 153-162.

25 Auf die Offenbarung dieser Schriften, insbesondere auf die dort offenbarten Verbindungen, wird ausdrücklich Bezug genommen.

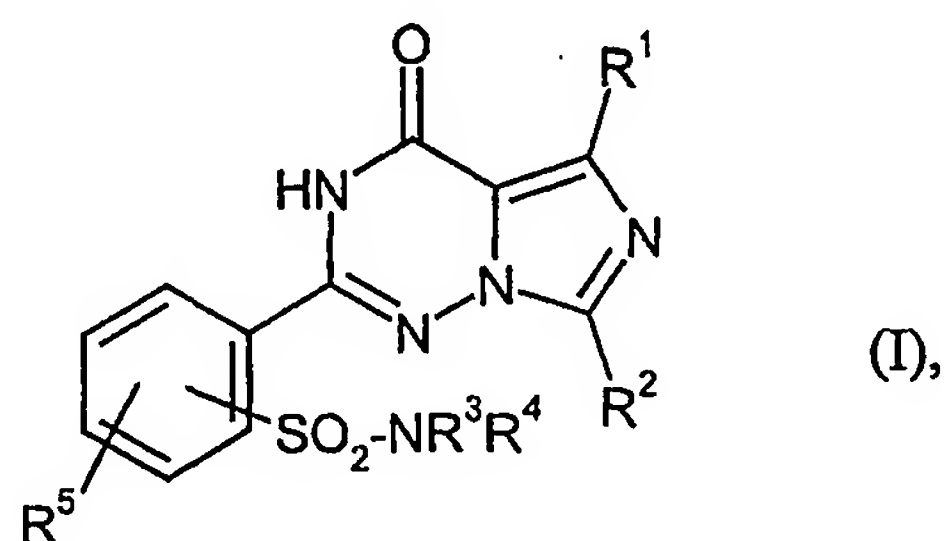
Bevorzugte, erfindungsgemäß verwendete Verbindungen sind:

30 a) Sildenafil {5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]1,6-dihydro-1-methyl-3-propylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on}, dessen Herstellung in EP-A-0 463 756 als Beispiel 12 beschrieben ist; besonders ist bevorzugt Sildenafil Citrat;

- b) IC-351 {(6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxy-phenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion}, dessen Herstellung in WO 95/19978 als Beispiele 78 und 95 beschrieben ist.

5

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft daher die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 in welcher

R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für Ethyl oder Propyl steht,

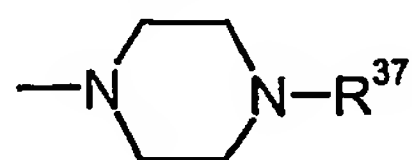
15

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist,

20

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinylring oder einen Rest der Formel



25

bilden,

worin

R^{37} Wasserstoff, Formyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formeln $-(D)_fNR^{38}R^{39}$ oder $-P(O)(OR^{42})(OR^{43})$ substituiert ist,

10

worin

15

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D eine Gruppe der Formel $-CO$ bedeutet,

20

R^{38} und R^{39} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R^{42} und R^{43} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

25

oder

R^{37} Cyclopentyl bedeutet,

30

und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl,

Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 3 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$ oder $-(CO)_iNR^{49}R^{50}$ substituiert sind,

5 worin

R^{46} und R^{47} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

10 i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

15 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl oder durch einen Rest der Formel $P(O)OR^{53}OR^{54}$ substituiert ist,

20

worin

25 R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch über N-verknüpftes Piperidinyl oder Pyrrolidinyl substituiert sind,

30

und

R⁵ für Ethoxy oder Propoxy steht,

5 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

10 Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.
15

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.
25

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di-
30

bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen, insbesondere die Salze, können
5 auch als Hydrate vorliegen. Im Rahmen der Erfindung werden unter Hydraten solche Verbindungen verstanden, die im Kristall Wasser enthalten. Solche Verbindungen können ein oder mehrere, typischerweise 1 bis 5, Äquivalente Wasser enthalten. Hydrate lassen sich beispielsweise herstellen, indem man die betreffende Verbindung aus Wasser oder einem wasserhaltigen Lösungsmittel kristallisiert.

10

Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Lösungsmittel.

15

Ein Acylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Formyl, Acetyl oder Ethylcarbonyl.

Ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, oder Isopropoxy.

20

Ein Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl.

25

Ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 5 oder 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

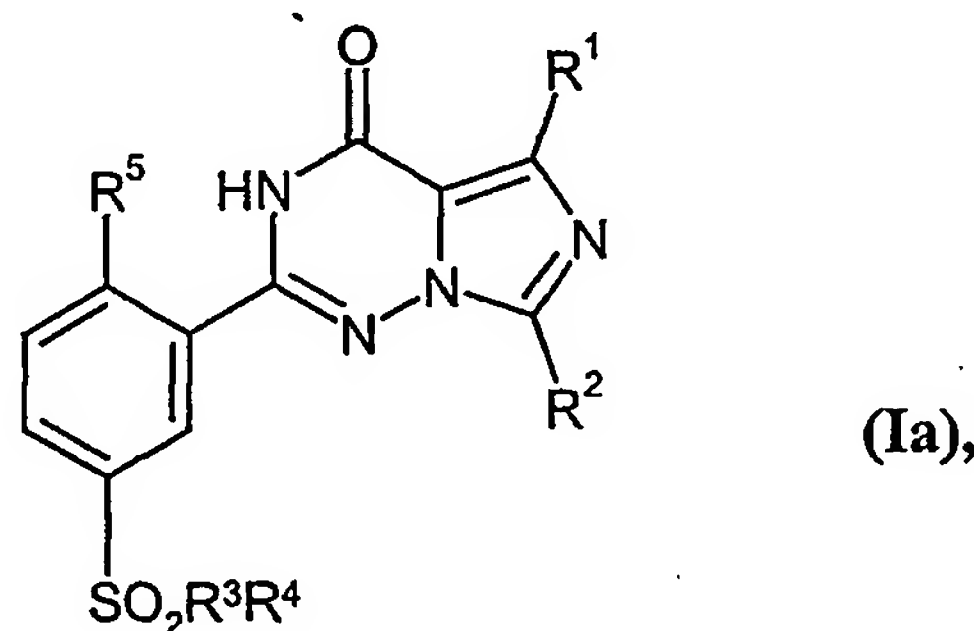
30

Halogen steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher die Reste R^5 und $-SO_2NR^3R^4$ in para-Position zueinander am Phenylring stehen und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben.

5

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



10

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

15

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung der folgenden Verbindungen:

2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo-
[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

20

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxyethylpiperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-
imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxypiperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo-
[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-
imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

- 2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxypyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo-
[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on;
- 4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo-
[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- 5 N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]tri-
azin-2-yl)-benzolsulfonamid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-(2-pyrimidinyl)-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-
imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-
10 [1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(1,4-dioxo-6-azaspiro[4.4]nonan-6-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-
3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- N,N-Bis-(2-Methoxyethyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-
f]-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid;
- 15 N-(3-Isoxazolyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-
triazin-2-yl)-benzolsulfonamid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(2-*t*-butoxycarbonylaminomethylmorpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-
dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-phenylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo-
20 [5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxy-3-methoxymethylpyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-
dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-
imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 25 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-
imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Lactat;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-
imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-
30 imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;

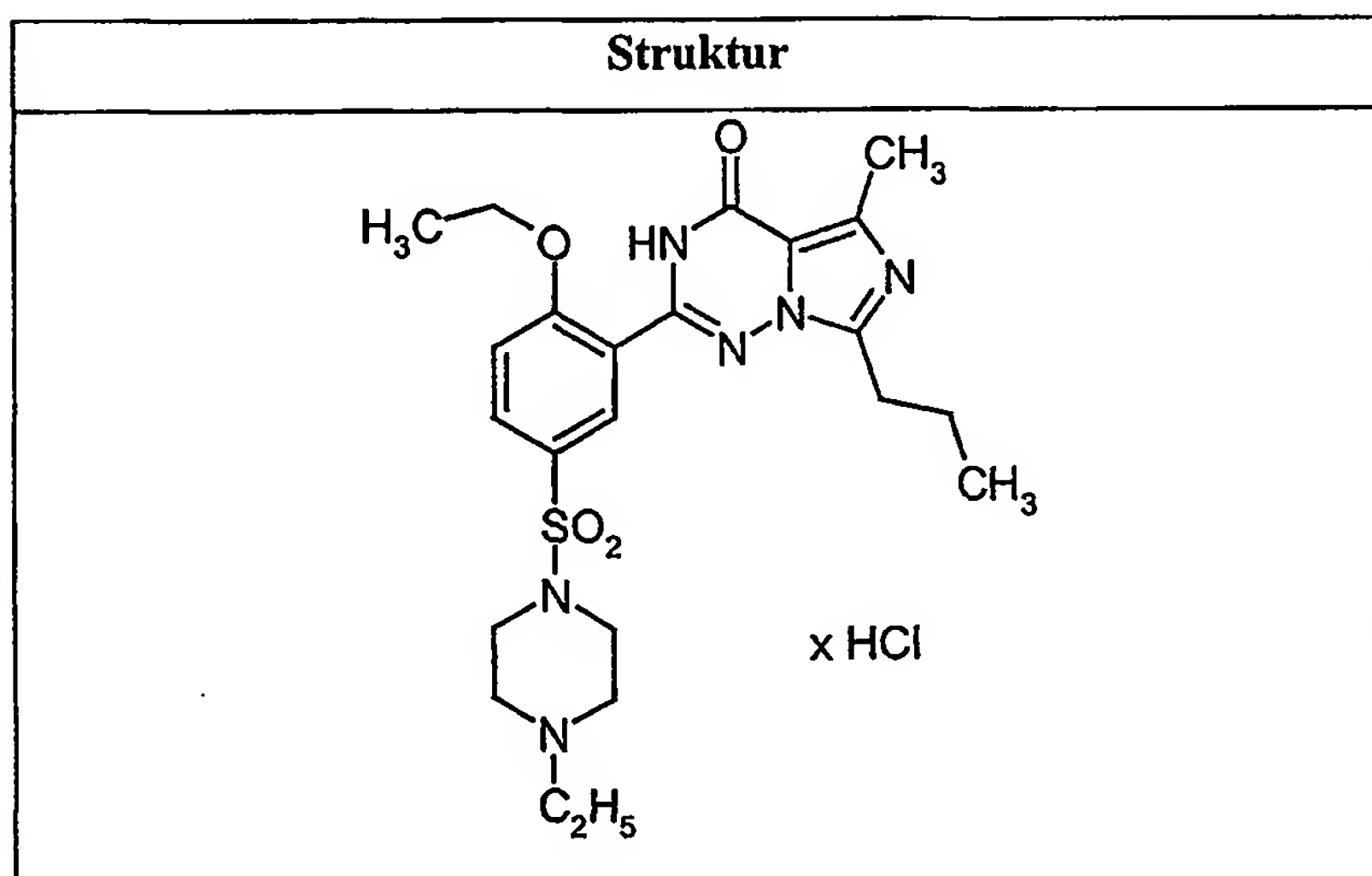
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 5 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxyethyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- N,N-Bishydroxyethylaminoethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-dimethoxyphosphorylmethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 10 2-[2-Ethoxy-5-(4-diethoxyphosphorylmethyl-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxy-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 15 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-hydroxy-propyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 20 N-Allyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- N-Ethyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- 25 N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- N-(2-methoxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N-(2-N,N-dimethylethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 30

- N-[3-(1-morpholino)propyl]-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N-{3-[1-(4-methyl)piperazino]-propyl}-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 5 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-N,N-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-N,N-dimethyl-propyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-10 7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-dioxolano-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-(5-methyl-4-furoxancarbonyl)-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 15 2-{2-Ethoxy-5-[4-acetyl-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-formyl-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(3-butylsydnonimin)-1-sulfonyl]-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-20 imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 5-Methyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 5-Methyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 25 2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxy-phenyl}-5-methyl-7-30 propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

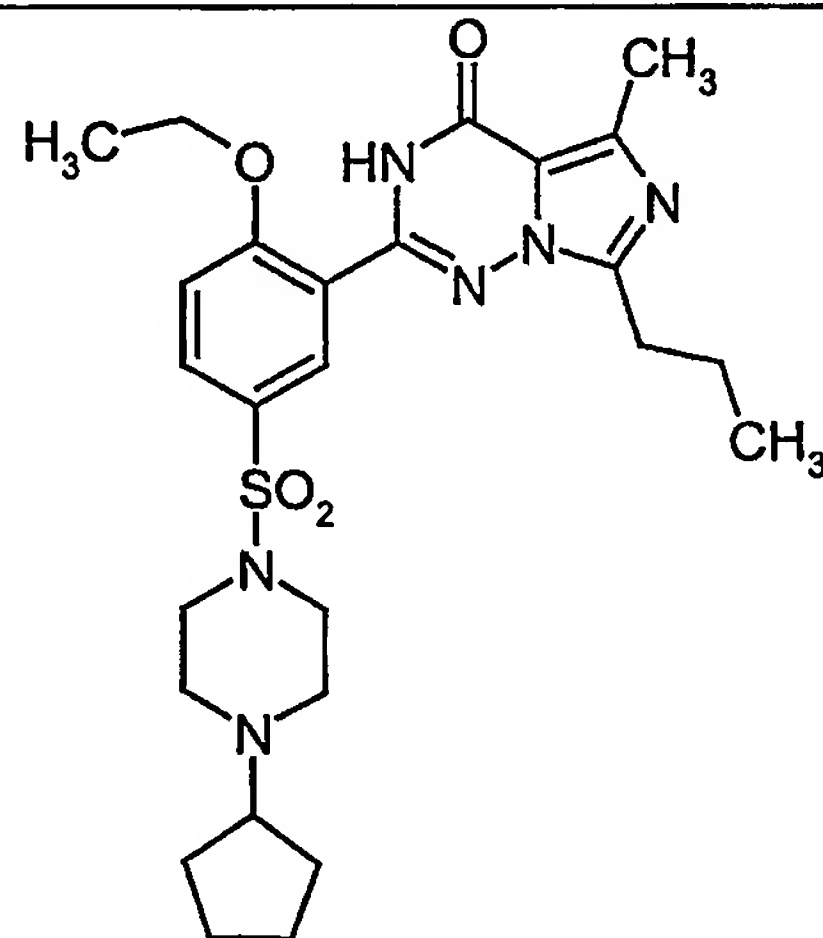
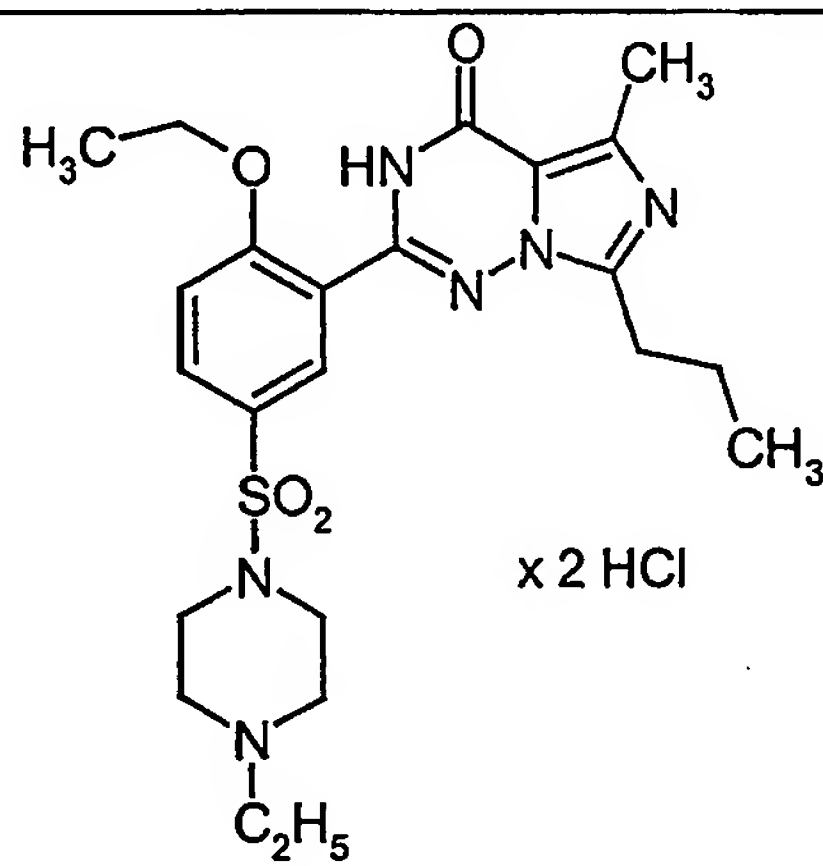
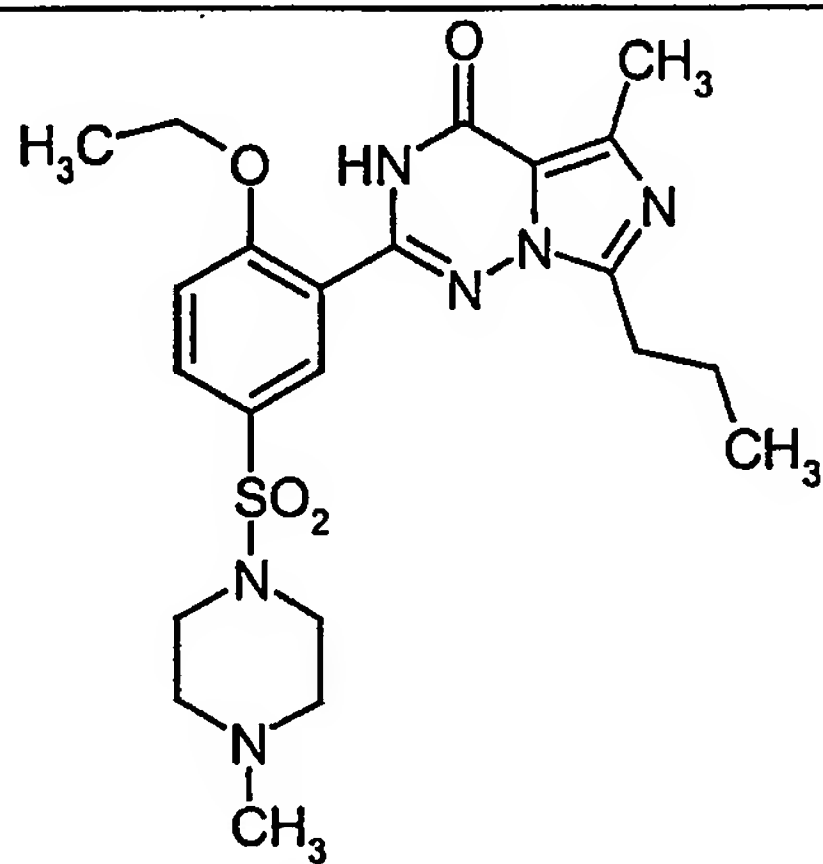
- N-(1,1-Dioxotetrahydro-1 λ^6 -thiophen-3-yl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 5 3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N-(3-Hydroxybenzyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 10 N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N-(3-Ethoxypropyl)-3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 15 2-[5(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-yl-benzolsulfonsäureamid;
- N,N-Diethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 20 1-[3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonyl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 5-Methyl-2-[5-(morpholin-4-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 25 N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-propyl-benzolsulfonsäureamid;
- N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)ethyl]-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 30

- N-Allyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid;
- N-Allyl-N-cyclopentyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid;
- 5 N-Allyl-N-ethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid;
- 2-[2-Ethoxy-4-methoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-4-methoxy-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 10 4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäureamid;
- 4-Ethoxy-N-(4-ethoxyphenyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäureamid;
- 15 4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonsäureamid;
- N-(2-methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid;
- N,N-Bis-(2-Methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]tri-azin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid ;
- 20 2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxyphenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxy-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f](1,2,4]triazin-4-on;
- 25 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 30

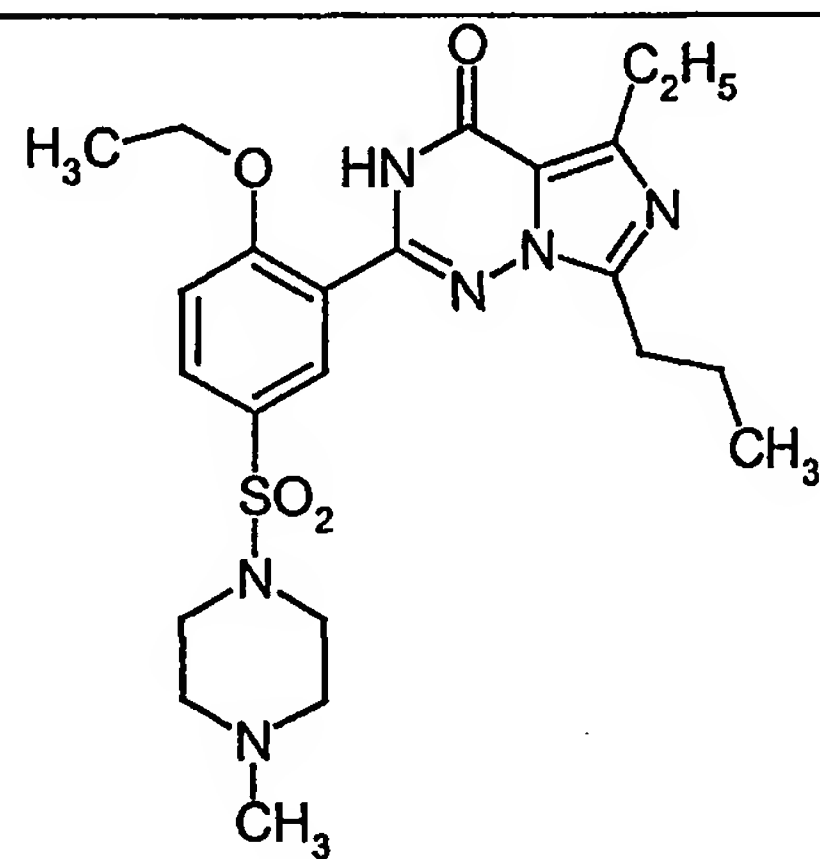
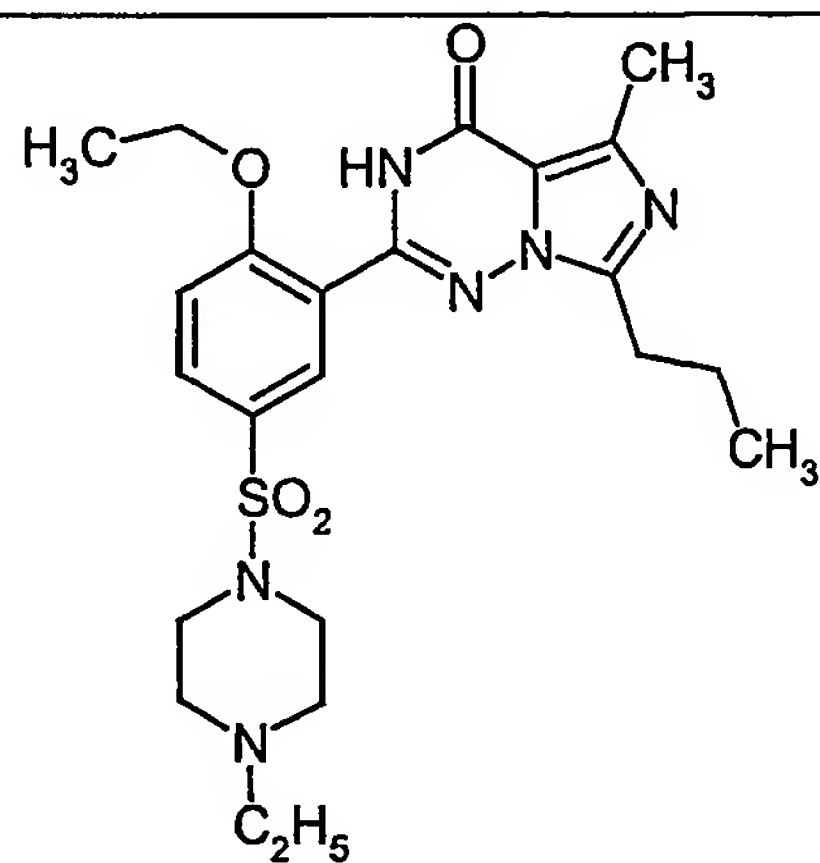
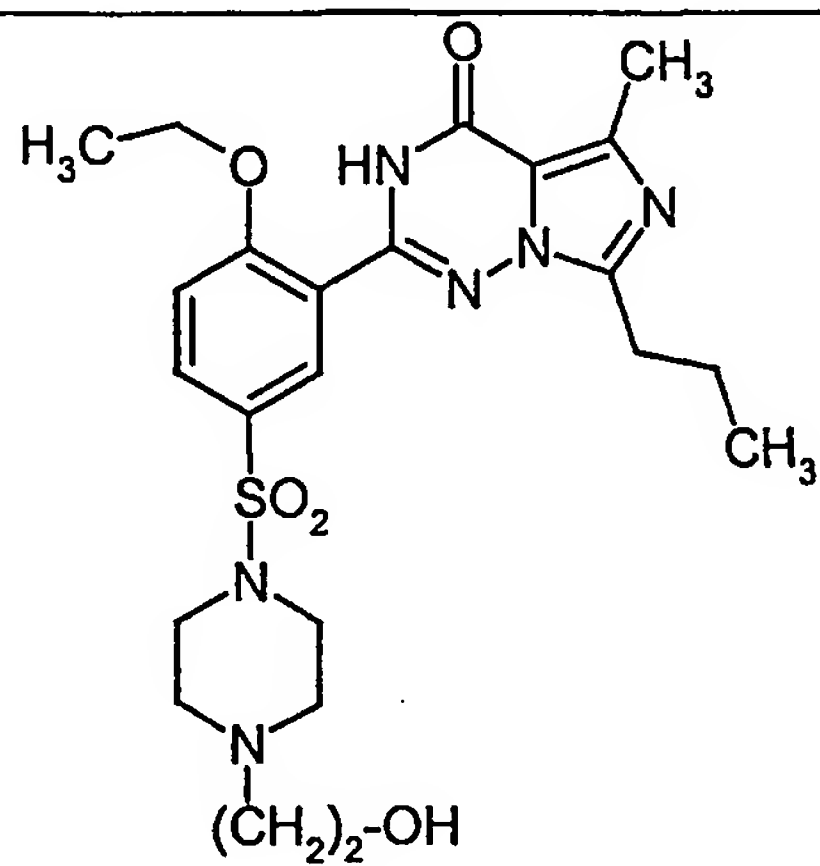
- 3-(5-Ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid;
- N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-N-propyl-benzolsulfonsäureamid;
- 5 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazol[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid-Trihydrat;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid.
- 10 Insbesondere bevorzugt verwendete Verbindungen sind in der Tabelle A aufgeführt.

Tabelle A:

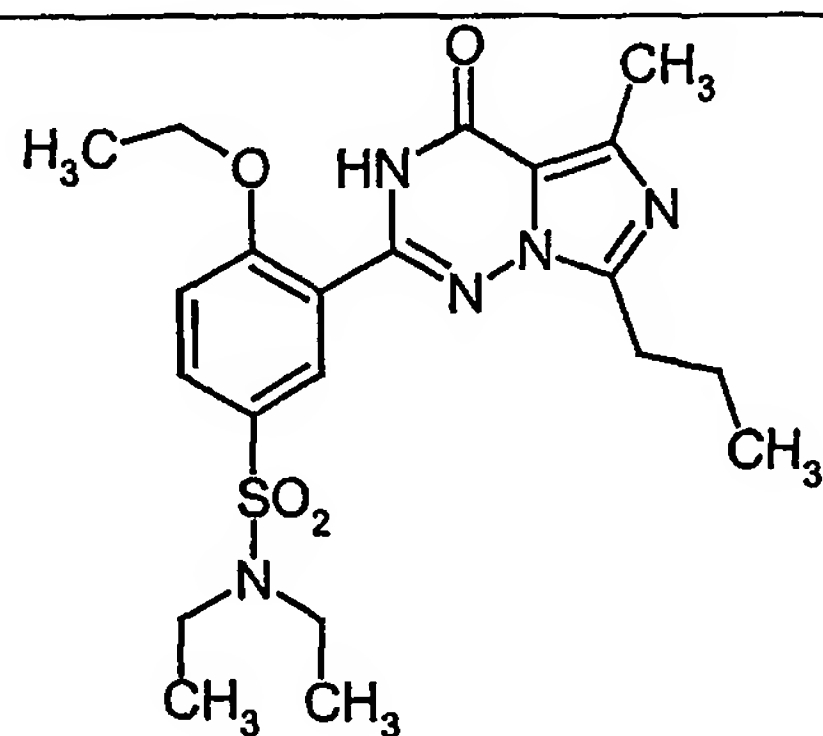
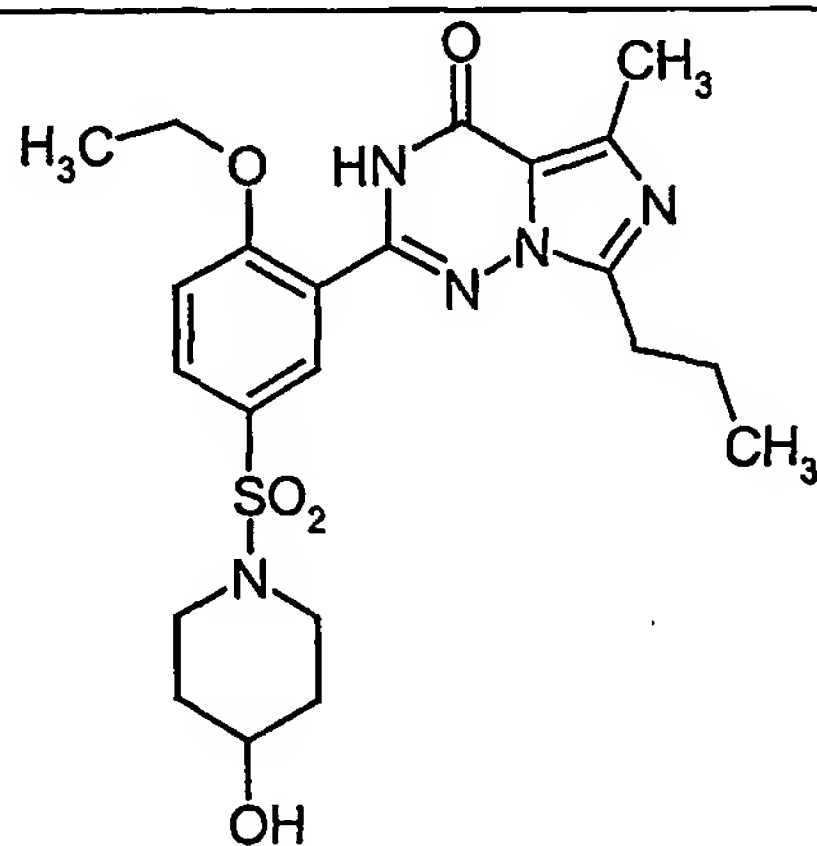
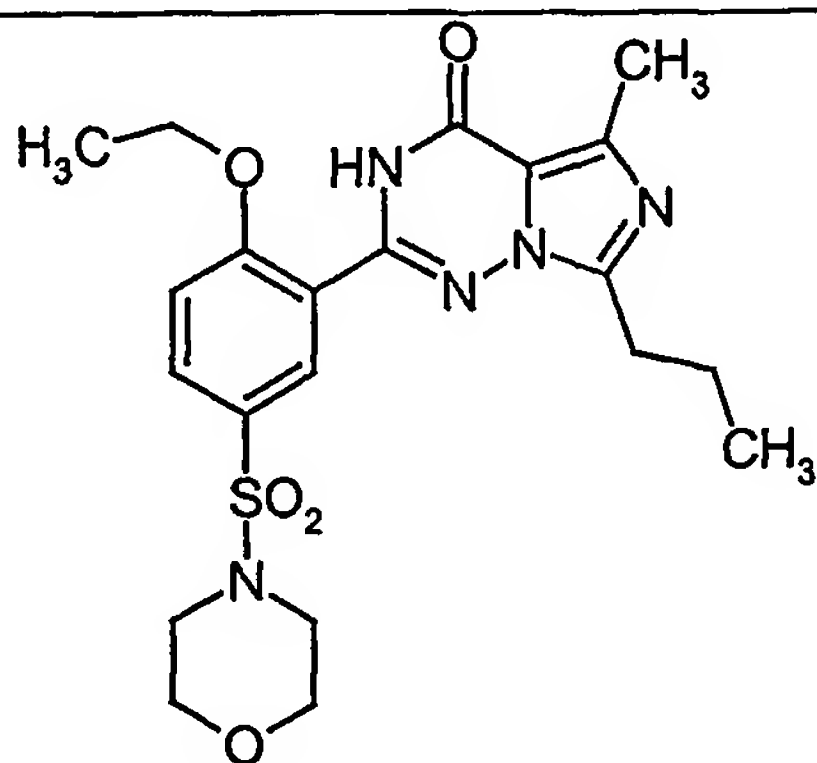
Struktur

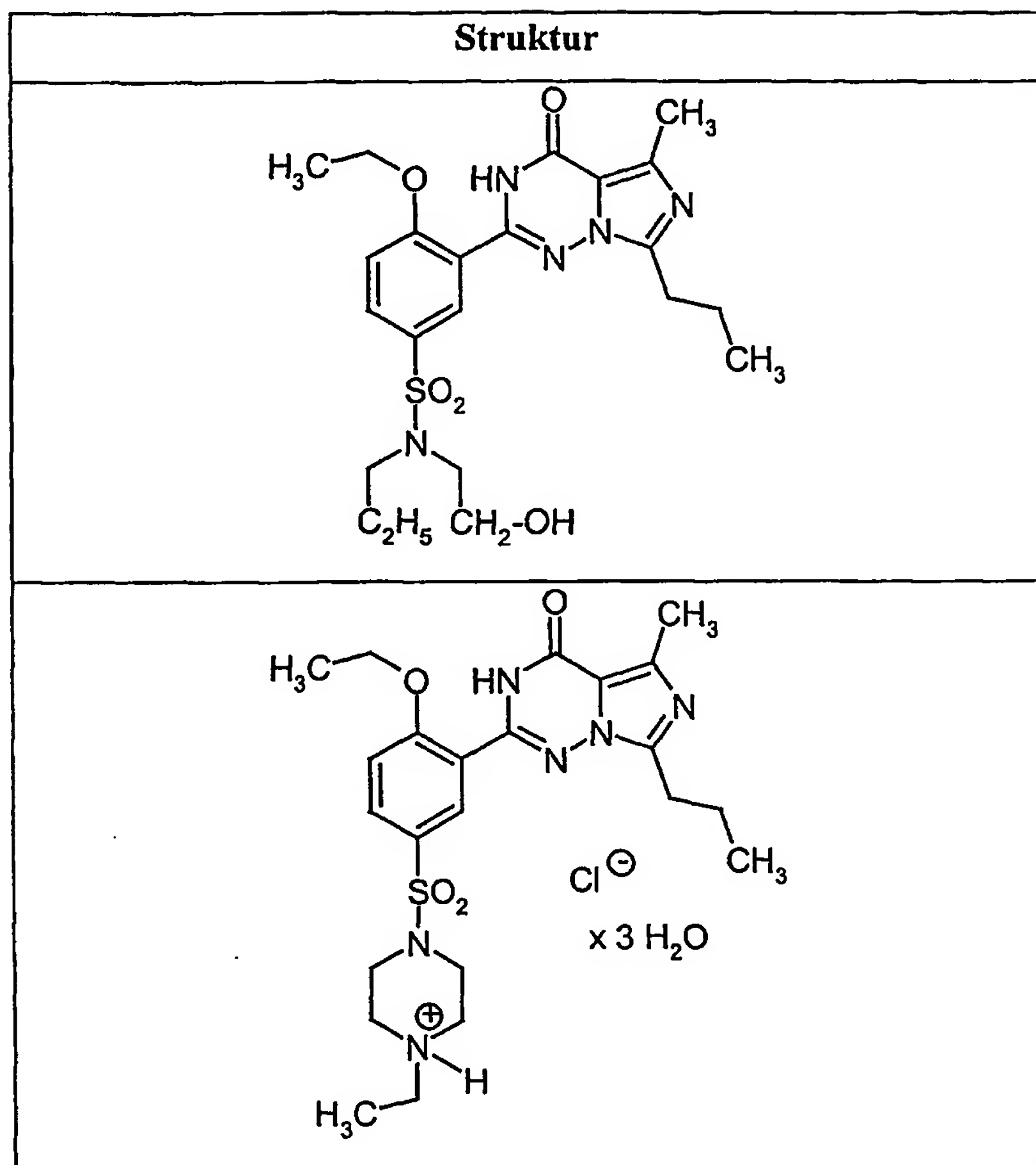


Struktur



Struktur





Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen und ihre Herstellung sind in der WO 99/24433 beschrieben. Auf die Offenbarung der WO 99/24433 wird ausdrücklich Bezug genommen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist.

Besonders eignen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnis-

leistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. magensaftresistente Überzüge), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 30 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Beispiel 1 ist 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on und wird entsprechend dem Beispiel 16 in der WO 99/24433 hergestellt.

- 5 Beispiel 2 ist 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazol[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid-Trihydrat und wird entsprechend dem Beispiel 336 in der WO 99/24433 hergestellt.

Die PDE 5-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen
10 kann wie folgt bestimmt werden.

Aktivität der PDE 5

Zur Testung der inhibierenden Wirkung wird der "Phosphodiesterase [³H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wird
15 nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Es wird humane rekombinante PDE 5 verwendet, die in einem Baculovirussystem exprimiert wurde. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist.

20

Inhibition der PDEs 1 – 5 und 7

Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020), PDE2A (Rosman et al. *Gene* 1997, 191, 89-95), PDE3B (Miki et al. *Genomics* 1996, 36, 476-
25 485), PDE4B (Bolger et al. *Mol. Cell. Biol.* 1993, 13, 6558-6571), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: AJ004865) und PDE7B (Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000, 97, 472-476) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, und
30 PDE7B wird nach dem oben für PDE 10A beschriebenen Testprotokoll bestimmt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C,

PDE2A und PDE5A wird das Protokoll wie folgt angepaßt: Bei PDE1C werden zusätzlich Calmodulin 10^{-7} M und CaCl_2 3mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 μM stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE5A wird als Substrat $[8\text{-}^3\text{H}]$ guanosine 3',
5'-cyclic phosphate (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

Die Beispiele 1 und 2 zeigen im PDE 5-Test IC_{50} -Werte von 0,6 bzw. 0,7 nM.

Die erfindungsgemäße Wirkung der Substanzen kann *in vivo* beispielsweise im Objekt-Wiedererkennungstest gezeigt werden.

Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

Der Test wurde wie beschrieben durchgeführt (Blokland et al. *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts, et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136).

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einem Intervall von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe

einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung wird dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher, im ersten Durchgang, gesehene Objekt als bekannt wiedererkennt. Sie wird das neue, unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskrimina-
5 tionsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspektiert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wieder-
10 erkannt.

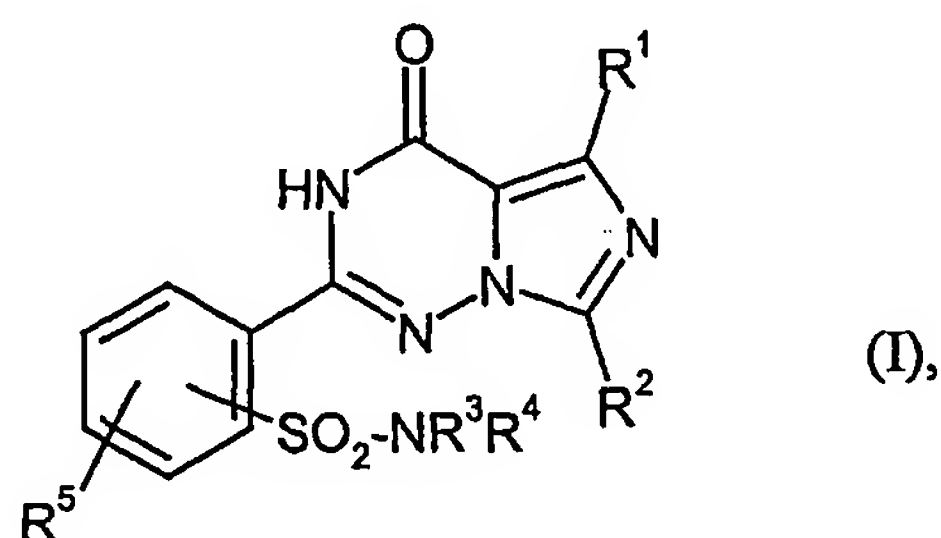
Die Effekte von Beispiel 1 auf die Objekt-Wiedererkennung von Ratten 24 Stunden nach dem ersten Durchgang wurden untersucht. Die Tiere erhielten oral Tylose alleine, oder Beispiel 1 in den Dosierungen 1,0, 3,0 oder 10 mg/kg Körpergewicht,
15 suspendiert in Tylose, unmittelbar im Anschluss an den ersten Durchgang mit zwei identischen Objekten. Jeweils 24 Stunden später folgte der zweite Durchgang. Nach einer Auswaschperiode von 2 oder 3 Tagen wurde in denselben Ratten eine neue Dosierung von Beispiel 1 getestet, bis die Gedächtnisleistung aller Ratten zweimal in allen Dosierungen erfasst worden war. Alle Tiere dienten also als eigene Kontrolle.
20 Die Resultate dieser Studie sind in Fig. 2 wiedergegeben. Überraschenderweise war die Gedächtnisleistung im zweiten Durchgang nach Behandlung mit 1,0, 3,0 oder 10 mg/kg von Beispiel 1 gegenüber der Kontrollbedingung (Behandlung mit Tylose alleine) verbessert. Der Diskriminationsindex war größer als Null und wich von dem in der Kontrollbedingung erreichten Diskriminationsindex ab.

25

Patentansprüche

1. Verwendung von PDE 5-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

2. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

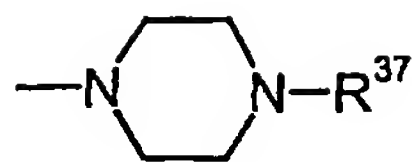
R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für Ethyl oder Propyl steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist,

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinylring oder einen Rest der Formel



bilden,

worin

5 R^{37} Wasserstoff, Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formeln $-(D)_fNR^{38}R^{39}$ oder $-P(O)(OR^{42})(OR^{43})$ substituiert ist,

15 worin

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

20 D eine Gruppe der Formel $-CO$ bedeutet,

R^{38} und R^{39} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

25 R^{42} und R^{43} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

30 R^{37} Cyclopentyl bedeutet,

5 und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 3 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{46})(OR^{47})$ oder $-(CO)_iNR^{49}R^{50}$ substituiert sind,

worin

10 R^{46} und R^{47} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15 und

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten

20 und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl oder durch einen Rest der Formel $P(O)OR^{53}OR^{54}$ substituiert ist,

25

worin

30 R^{53} und R^{54} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch über N-verknüpftes Piperidinyll oder Pyrrolidinyll substituiert sind,

5 und

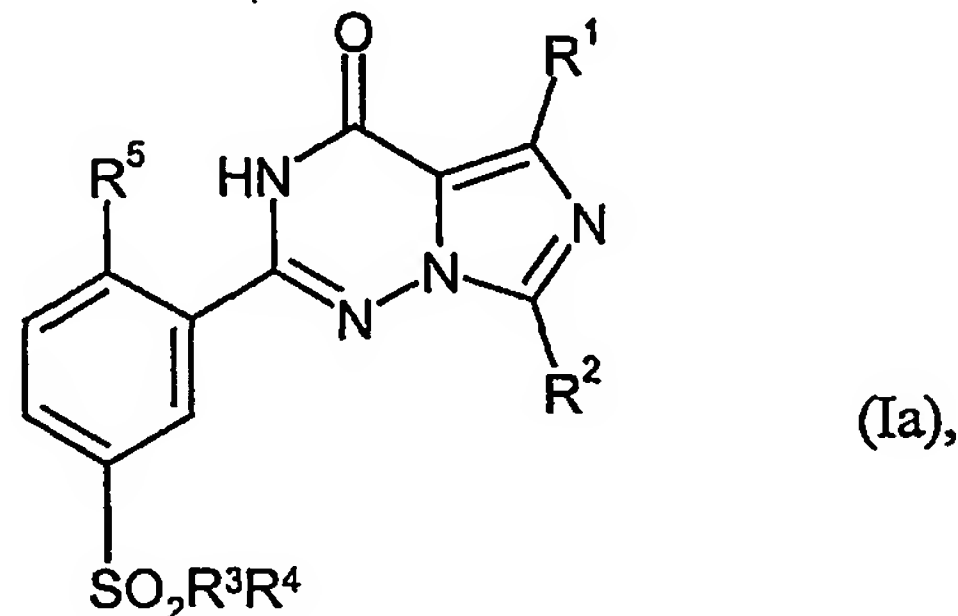
R^5 für Ethoxy oder Propoxy steht,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate,

10

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

15 3. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

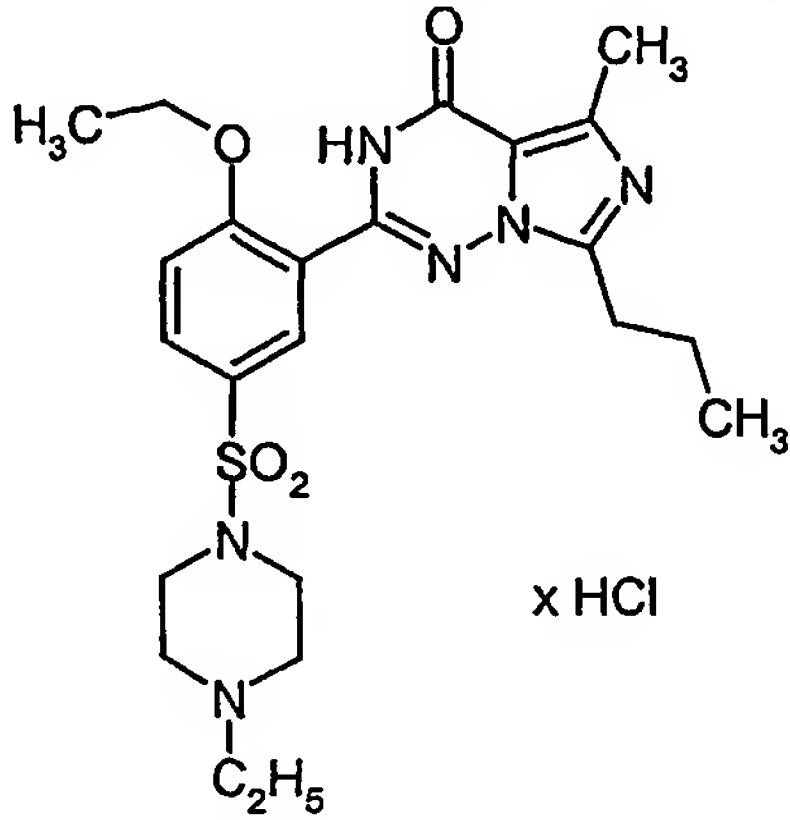
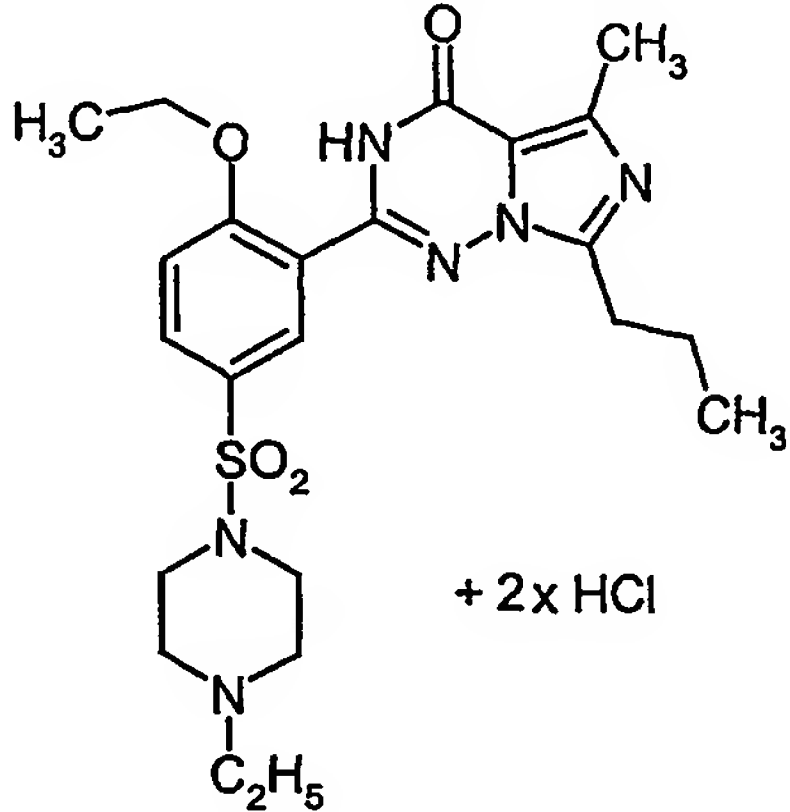
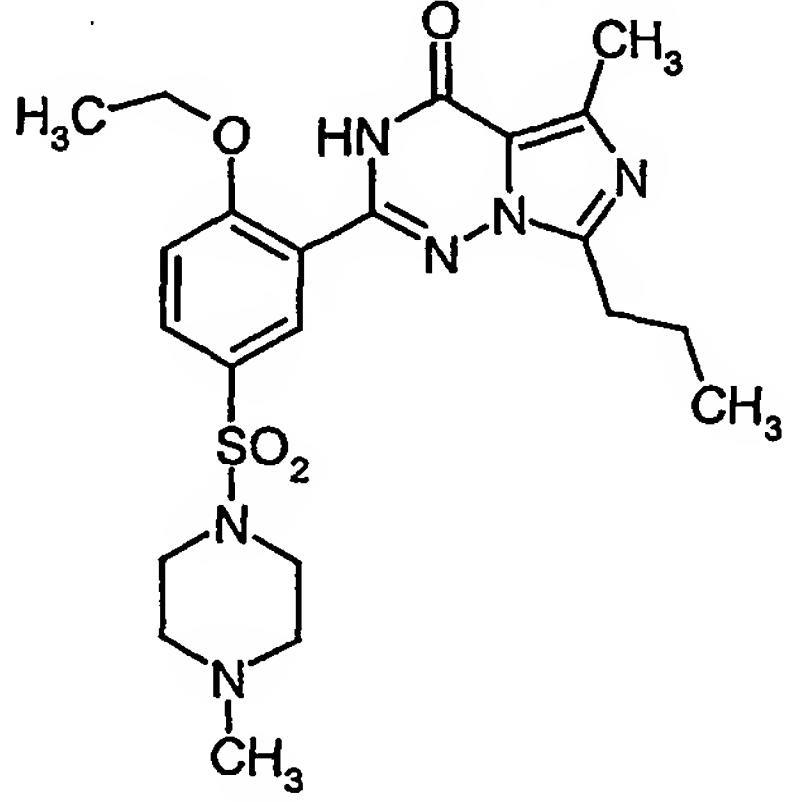


wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

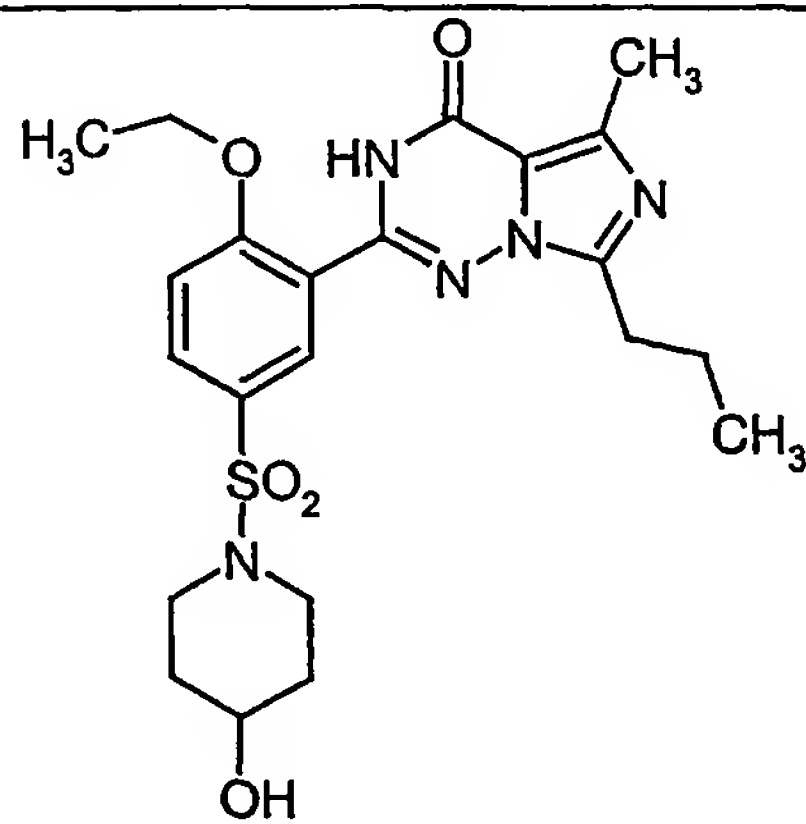
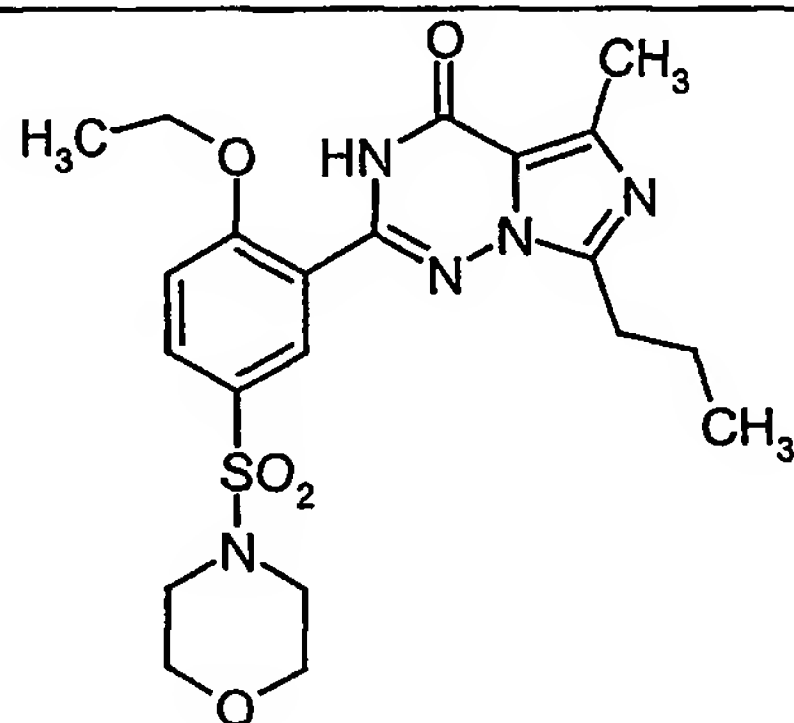
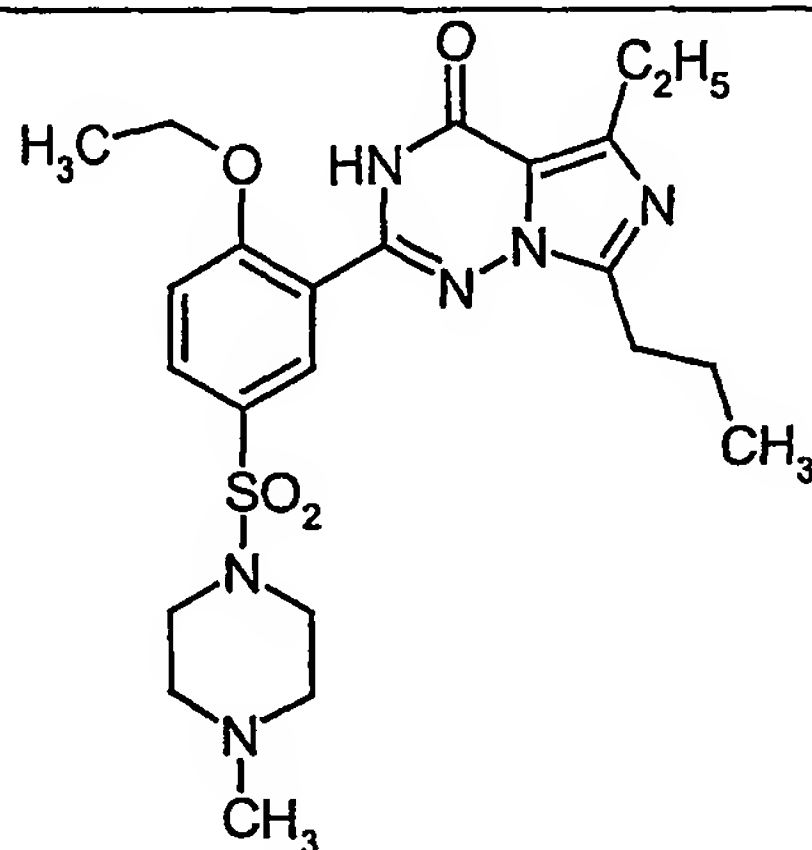
und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

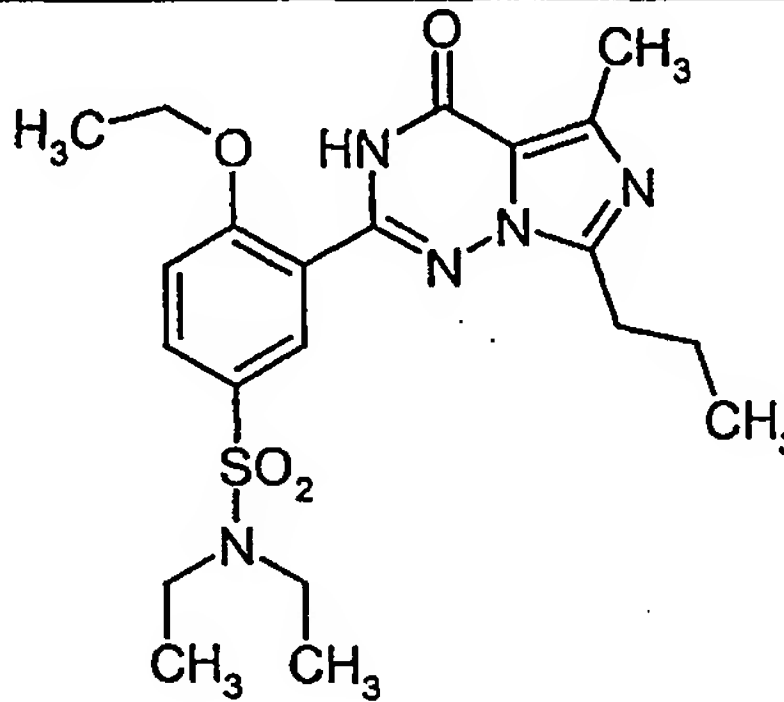
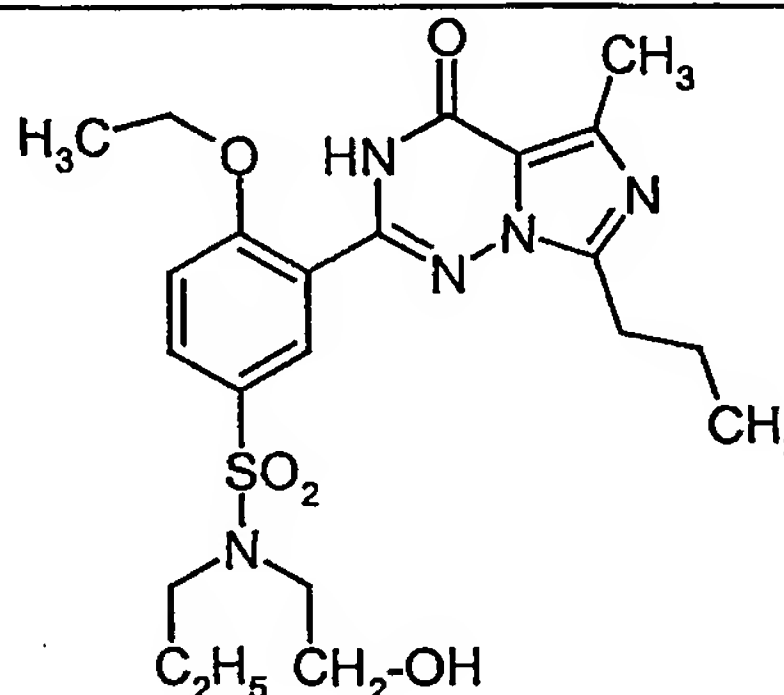
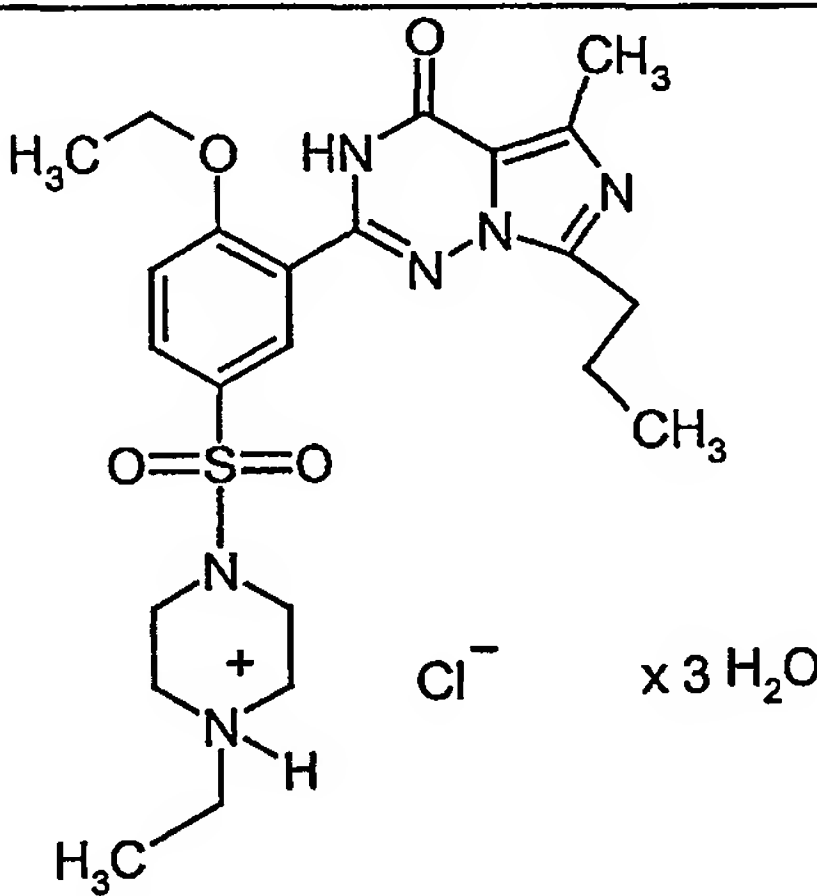
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe mit folgenden Strukturen:

Struktur
 <p style="text-align: center;">x HCl</p>
 <p style="text-align: center;">+ 2x HCl</p>


Struktur
<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N2CCN(CC2)C3CCCC3c4nc5c(ncn5C(=O)N4)c6ccccc6</chem>
<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N2CCN(CC2)CCOc3nc4c(ncn4C(=O)N3)c5ccccc5</chem>
<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N2CCN(CC2)CCc3nc4c(ncn4C(=O)N3)c5ccccc5</chem>

Struktur



Struktur




4. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Störung eine Folge von Demenz ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/PCT/EP02/05002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/53 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BARATTI C M ET AL: "Effects of sildenafil on long-term retention of an inhibitory avoidance response in mice." BEHAVIOURAL PHARMACOLOGY. ENGLAND DEC 1999, vol. 10, no. 8, December 1999 (1999-12), pages 731-737, XP001097381 ISSN: 0955-8810 cited in the application Seite 735-736, Absatz mit Titel "Discussion" --- -/--	1,5,6



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2002

Date of mailing of the international search report

20/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/PCT/EP02/05002

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 27101 A (HUGHES MICHAEL LESLIE ;PFIZER LTD (GB); STOREY RICHARD ANTHONY (GB) 19 April 2001 (2001-04-19)	1,5,6
Y	Seite 1, Absatz 1; Seite 11, letzter Absatz - Seite 12, Absatz 2	1-6
Y	DE 198 12 462 A (BAYER AG) 30 September 1999 (1999-09-30) Seite 2, Zeile 14-16 und 23-45	1-6
X	SCHULTHEISS D ET AL: "COGNITIVE SIDE EFFECTS OF SILDENAFIL: AN ASSESSMENT USING EVENT-RELATED BRAIN POTENTIALS" EUROPEAN UROLOGY, S. KARGER AG., BASEL, CH, vol. 37, no. SUPPL 2, March 2000 (2000-03), page 82 XP001041068 ISSN: 0302-2838 gesamtes Dokument	1,5,6
P,X	WO 01 47928 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5 July 2001 (2001-07-05) Seite 14-15, Verbindungen 1-4 der Tabelle; Seite 21, Zeile 20-21; Seite 22, Zeile 20-23	1-6
P,Y	WO 02 09713 A (BOESS FRANK GERHARD ;NIEWOEHNER ULRICH (DE); STAAY FRANZ JOSEF V D) 7 February 2002 (2002-02-07) Seite 3, Zeile 24 - Seite 5, Zeile 9	1-6
A	GIULIANO F ET AL: "COMPARATIVE STUDY OF THE FACILITATOR PROERECTILE EFFECT OF VARDENAFIL AND SILDENAFIL IN ANAESTHETISED RATS" EUROPEAN UROLOGY, S. KARGER AG., BASEL, CH, vol. SUPPL. 5, no. 39, March 2001 (2001-03), page 108,AN421 XP008005223 ISSN: 0302-2838 gesamtes Dokument	1-6
A	SYBERTZ E ET AL: "Inhibitors of PDE1 and PDE5 cGMP phosphodiesterases: patents and therapeutic potential" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 7, no. 6, 1997, pages 631-639, XP002178692 ISSN: 1354-3776 page 633 -page 638	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/PCT/EP02/05002

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0127101	A	19-04-2001	AU 7441100 A BR 0014656 A EP 1220855 A2 WO 0127101 A2 US 6350751 B1	23-04-2001 11-06-2002 10-07-2002 19-04-2001 26-02-2002
DE 19812462	A	30-09-1999	DE 19812462 A1 AT 213246 T AU 738675 B2 AU 1558799 A BG 104406 A BR 9812785 A CA 2309332 A1 CN 1278822 T DE 19881732 C1 DE 19881732 D2 DE 59803108 D1 DK 1049695 T3 DK 200000766 A EE 200000291 A WO 9924433 A1 EP 1174431 A2 EP 1049695 A1 FI 20001086 A GB 2346877 A , B HR 20000292 A1 HU 0100394 A2 JP 2001522851 T LU 90561 A1 NO 20002444 A NO 20021714 A NZ 504436 A PL 340400 A1 SE 0001745 A SI 1049695 T1 SK 7092000 A3 TR 200001338 T2 US 6362178 B1	30-09-1999 15-02-2002 20-09-2001 31-05-1999 31-08-2001 10-10-2000 20-05-1999 03-01-2001 31-01-2002 24-08-2000 21-03-2002 13-05-2002 09-05-2000 15-06-2001 20-05-1999 23-01-2002 08-11-2000 09-05-2000 23-08-2000 30-04-2001 28-09-2001 20-11-2001 01-12-2000 11-05-2000 11-05-2000 31-08-2001 29-01-2001 11-05-2000 30-06-2002 12-03-2001 21-08-2000 26-03-2002
WO 0147928	A	05-07-2001	DE 19962928 A1 DE 10003323 A1 AU 2842001 A WO 0147928 A2	28-06-2001 02-08-2001 09-07-2001 05-07-2001
WO 0209713	A	07-02-2002	DE 10122893 A1 AU 8975101 A WO 0209713 A2	21-03-2002 13-02-2002 07-02-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/PCT/EP02/05002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/53 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BARATTI C M ET AL: "Effects of sildenafil on long-term retention of an inhibitory avoidance response in mice." BEHAVIOURAL PHARMACOLOGY. ENGLAND DEC 1999, Bd. 10, Nr. 8, Dezember 1999 (1999-12), Seiten 731-737, XP001097381 ISSN: 0955-8810 in der Anmeldung erwähnt Seite 735-736, Absatz mit Titel "Discussion" --- -/--	1,5,6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

11. September 2002

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

20/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Borst, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05002

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 27101 A (HUGHES MICHAEL LESLIE ;PFIZER LTD (GB); STOREY RICHARD ANTHONY (GB) 19. April 2001 (2001-04-19)	1,5,6
Y	Seite 1, Absatz 1; Seite 11, letzter Absatz - Seite 12, Absatz 2	1-6
Y	--- DE 198 12 462 A (BAYER AG) 30. September 1999 (1999-09-30) Seite 2, Zeile 14-16 und 23-45	1-6
X	--- SCHULTHEISS D ET AL: "COGNITIVE SIDE EFFECTS OF SILDENAFIL: AN ASSESSMENT USING EVENT-RELATED BRAIN POTENTIALS" EUROPEAN UROLOGY, S. KARGER AG., BASEL, CH, Bd. 37, Nr. SUPPL 2, März 2000 (2000-03), Seite 82 XP001041068 ISSN: 0302-2838 gesamtes Dokument	1,5,6
P,X	--- WO 01 47928 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Seite 14-15, Verbindungen 1-4 der Tabelle; Seite 21, Zeile 20-21; Seite 22, Zeile 20-23	1-6
P,Y	--- WO 02 09713 A (BOESS FRANK GERHARD ;NIEWOEHNER ULRICH (DE); STAAY FRANZ JOSEF V D) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Seite 3, Zeile 24 - Seite 5, Zeile 9	1-6
A	--- GIULIANO F ET AL: "COMPARATIVE STUDY OF THE FACILITATOR PROERECTILE EFFECT OF VARDENAFIL AND SILDENAFIL IN ANAESTHETISED RATS" EUROPEAN UROLOGY, S. KARGER AG., BASEL, CH, Bd. SUPPL. 5, Nr. 39, März 2001 (2001-03), Seite 108,AN421 XP008005223 ISSN: 0302-2838 gesamtes Dokument	1-6
A	--- SYBERTZ E ET AL: "Inhibitors of PDE1 and PDE5 cGMP phosphodiesterases: patents and therapeutic potential" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, Bd. 7, Nr. 6, 1997, Seiten 631-639, XP002178692 ISSN: 1354-3776 Seite 633 -Seite 638	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05002

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0127101	A	19-04-2001	AU	7441100 A	23-04-2001
			BR	0014656 A	11-06-2002
			EP	1220855 A2	10-07-2002
			WO	0127101 A2	19-04-2001
			US	6350751 B1	26-02-2002
DE 19812462	A	30-09-1999	DE	19812462 A1	30-09-1999
			AT	213246 T	15-02-2002
			AU	738675 B2	20-09-2001
			AU	1558799 A	31-05-1999
			BG	104406 A	31-08-2001
			BR	9812785 A	10-10-2000
			CA	2309332 A1	20-05-1999
			CN	1278822 T	03-01-2001
			DE	19881732 C1	31-01-2002
			DE	19881732 D2	24-08-2000
			DE	59803108 D1	21-03-2002
			DK	1049695 T3	13-05-2002
			DK	200000766 A	09-05-2000
			EE	200000291 A	15-06-2001
			WO	9924433 A1	20-05-1999
			EP	1174431 A2	23-01-2002
			EP	1049695 A1	08-11-2000
			FI	20001086 A	09-05-2000
			GB	2346877 A , B	23-08-2000
			HR	20000292 A1	30-04-2001
			HU	0100394 A2	28-09-2001
			JP	2001522851 T	20-11-2001
			LU	90561 A1	01-12-2000
			NO	20002444 A	11-05-2000
			NO	20021714 A	11-05-2000
			NZ	504436 A	31-08-2001
			PL	340400 A1	29-01-2001
			SE	0001745 A	11-05-2000
			SI	1049695 T1	30-06-2002
			SK	7092000 A3	12-03-2001
			TR	200001338 T2	21-08-2000
			US	6362178 B1	26-03-2002
WO 0147928	A	05-07-2001	DE	19962928 A1	28-06-2001
			DE	10003323 A1	02-08-2001
			AU	2842001 A	09-07-2001
			WO	0147928 A2	05-07-2001
WO 0209713	A	07-02-2002	DE	10122893 A1	21-03-2002
			AU	8975101 A	13-02-2002
			WO	0209713 A2	07-02-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.